Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität
des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. Paul Falk

Lokalisierte Amyloidose des Kehlkopfes

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
HELMUT WAHL

1969

Dekan: Prof. Dr. med. H. Witter
Referent: Priv.-Doz. Dr. med., Dr. med. dent. K. Müsebeck

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität
des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. Paul Falk

Lokalisierte Amyloidose des Kehlkopfes

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
HELMUT WAHL

Dekan: Prof. Dr. med. H. Witter
Referent: Priv.-Doz. Dr. med., Dr. med. dent. K. Müsebeck

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 17. April 1969 abgelegt.

EINLEITUNG

In dem gleichen Jahr 1854 in dem VIRCHOW die Jod und Jodschwefelsäurereaktion an den von PURKINJE so genannten Corpora amylacea im Ependym der Hirnventrikel gefunden und mitgeteilt hatte, war es ihm gelungen, diese Reaktionen auch an einer Organveränderung zu entdecken, die man bisher wohl gekannt, aber noch sehr wenig eingehend studiert und als wächsernen oder speckigen Zustand der Organe bezeichnet hatte. Er hielt diese Gewebssubstanz für einen eben gebildeten zellulose- und stärkeähnlichen Stoff (Amylium), der sich aus dem Eiweiß gebildet habe. Diese Beobachtungen führten dazu, für diesen Zustand den Namen der amyloiden Degeneration zu prägen. Einige Jahre später konnten FRIEDREICH und KERKULE (1859) die Eiweißnatur des Amyloids durch chemische Analysen sicherstellen. Seitdem haben sich die Kenntnisse über die Amyloidose und ihrer Lokalisation an verschiedenen Organen rasch weiter entwickelt.

Unter der Vielzahl der heute bekannten Organmanifestationen ist die Amyloidose des Kehlkopfes eine sehr seltene Erkrankung wie sich bei der Durchsicht der Weltliteratur zeigt. So wurden bis 1968 179 Beobachtungen von lokalisierter Amyloidose des Larynx beschrieben (ALPINE und FULLER, 1954, HEINER, 1968).

Diese Tatsache wird auch durch die Ergebnisse von HOLINGER und JOHNSTON (1951) unterstrichen, die bei einer Analyse von 1197 Fällen gutartiger Kehlkopftumoren nur von zwei Amyloidtumoren berichteten. Zu ähnlichen Untersuchungsergebnissen kamen NEW und ERICH schon im Jahre 1938, die bei einem Untersuchungsmaterial von 722 benignen Tumoren des Kehlkopfes 18 Fälle von lokalisierter Amyloidose beschrieben. Da es sich also um eine seltene Erkrankung handelt, erschien uns die Publikation eines weiteren Falles von Kehlkopfamyloidose für gerechtfertigt. Es wäre demnach der 180. Fall in der Literatur.

LITERATUR

Erstmals wurde 1875 eine Amyloidose des Kehlkopfes von ZIEGLER beschrieben. Durch die bei der Sektion vorgenommene makroskopische Untersuchung der Knoten glaubte er zunächst an submucöse Gummata, zumal eine an der Leber festgestellte syphilitische Erkrankung dies als wahrscheinlich erscheinen ließ. Die histologische Untersuchung auf Amyloid mit Jod und Jodschwefelsäure zeigte jedoch, daß diese Ansicht nicht zutreffend war. BUROW und NEUMANN berichteten im gleichen Jahr ebenfalls von einer Amyloidose des Larynx. Bis 1903 konnte HERXHEIMER vierundzwanzig Fälle von

Amyloidtumoren des Kehlkopfes und der Lunge aus der Literatur zusammenstellen. Die erste größere und zusammenfassende Arbeit veröffentlichte POLLAK (1915). Er beschrieb vier eigene Beobachtungen, die er durch sechsundvierzig Fälle aus der Literatur ergänzte, so daß die Statistik im ganzen fünfzig Fälle von Amyloidose der oberen Luftwege erfaßte, davon betrafen sechsunddreißig Fälle den Kehlkopf. Vier Jahre später erschien eine Arbeit von NEW (1919), der, ohne Kenntnis der Publikation von POLLAK, die ihm bekannten Fälle von Amyloidtumoren der oberen Luftwege zusammenstellte. Er fand im ganzen nur sechsundvierzig Fälle, darunter, ähnlich wie bei POLLAK, vierunddreißig des Kehlkopfes.

Im Laufe der Jahre wurden dann neben einzelnen Beobachtungen weitere zusammenfassende Arbeiten über die Amyloidose des Kehlkopfes von WERNER (1925), SCHMIDT (1928), KRAMER und SOM (1935) sowie REY (1937), LEROUX-ROBERT (1962) und ALPINE und FULLER (1964) veröffentlicht. Dabei spiegelt die erhebliche Anzahl von Fehldiagnosen die großen Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung wieder. So fanden NEW (1919) und in der Folge auch SCHMIDT (1928) bei der Sichtung des Schrifttums über die oberen Luftwege Fälle von Kehlkopfamyloidose, bei denen es sich jedoch in Wirklichkeit um Polypen handelte.

ALPINE und FULLER (1964) sammelten nach KRAMER und SOM (1935) alle Fälle von lokalisierter Amyloidose der oberen und unteren Luftwege sowie der angrenzenden Organe. Sie berichteten über 118 Amyloidtumoren, wovon 56 % Männer und 44 % Frauen betrafen, während von elf Fällen das Geschlecht unbekannt war. Daraus folgerten sie eine Geschlechtsdisposition, wobei das Manifestationsalter zwischen dem vierzigsten und sechszigsten Lebensjahr lag, während POLLAK (1915) und LEROUX-ROBERT (1962) ein Maximum zwischen dem fünfzigsten und siebzigsten Lebensjahr fanden. Das jüngste Erkrankungsalter von Kehlkopfamyloidose in der Literatur wurde von DELLA VEDOVA (1934) von einem elfjährigen Jungen berichtet, das älteste von BECKER (1933) von einem achtzigjährigen Mann, bei dem amyloide Ablagerungen im Kehlkopf, der Trachea und in den Bronchien objektiviert werden konnten. Somit kann ganz allgemein jede Altersstufe von dieser Erkrankung befallen werden.

In Bezug auf die Organverteilung der Amyloidose der oberen Luftwege ist der Kehlkopf am häufigsten befallen (REY, 1937). Im Bereich des Larynx sind die Stimm- und Taschenbänder zehnmal häufiger befallen als andere Kehlkopfbezirke.

AETIOLOGIE

Wie bereits einleitend erwähnt, hat VIRCHOW (1854) das Amyloid wegen seiner Farbreaktionen mit Jod und Jodschwefelsäure als eine durch Umwandlung aus dem Zelleiweiß neugebildete zellulosehaltige Substanz aufgefaßt. Identifiziert wurde diese erst später als Eiweiß. Eingehende Untersuchungen von LETTERER (1926) konnten dann auch enge Beziehungen des Amyloids zu den Serumglobulinen aufdecken. Die stickstoffhaltigen Kohlehydratverbindungen, auch Hyalingruppen genannt, die LANGSTEIN (1904) aus dem Serumglobulin isolierte, wurden von SCHMIEDEBERG (1920) ebenfalls als Bestandteil des Amyloids angesehen. Auf dem Hyalidin beruhen nach LANGSTEIN (1904) auch die Reaktionen von Jod und Jodschwefelsäure, während das übrige färberische Verhalten von den weiteren prosthetischen Gruppen (LEUPOLD, 1918) abhängig gemacht wird.

Reduzierende Eigenschaften wurden der häufig im Amyloid vorhandenen Chondroitinschwefelsäure zugeschrieben. HANSSENS (1908) konnte jedoch in seinen Arbeiten einwandfrei zeigen, daß es auch chondroitinschwefelsäurefreies Amyloid gibt. Da auch in diesen Fällen das Amyloid die typische Reaktion mit Jod zeigt, kann diese nicht von der Chondroitinschwefelsäure herrühren. Der Chondroitinschwefelsäure schreibt man

bei der Genese der Amyloidpräzipitation besonders im Bereich der oberen Luftwege eine ursächliche Rolle zu, da einerseits das aus Bindegewebe und Knorpel bestehende Gewebe der Luftwege reich an Chondroitinschwefelsäure ist und diese andererseits häufig im Amyloid gefunden wird. Als auslösende Ursache nimmt man darüberhinaus rezidivierende oder chronische Entzündungszustände und damit verbundene Umbauvorgänge an, denen ja die oberen Luftwege besonders stark ausgesetzt sind.

DIETZEL und PFLEIDERER jr. (1959) konnten in Übereinstimmung mit der Literatur histochemisch im Amyloid neben einem Eiweißbestandteil eine Kohlehydratkomponente nachweisen. Auch fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen von HAITINGER und GEISER (1944) sprechen für diese verschiedenartige Zusammensetzung. Die Befunde zeigen eine Verschiedenheit der Amyloidfluoreszenz bei ein und demselben Präparat. Es findet sich nämlich eine braune und grüne Fluoreszenz, wobei letztere dem Umwandlungsprodukt des "braunen" Amyloids zugeschrieben wird.

Nachdem die Eiweißnatur gesichert war, ist die Amyloidose zuerst als Degenerationsvorgang aufgefaßt worden (VIRCHOW, 1854). SCHMIDT (1896) definiert diese jedoch später als einen Infiltrationsvorgang und zwar war er der Ansicht, daß es sich um einen fermentativ

gesteuerten Gerinnungsvorgang handele. LETTERER (1926) und LOESCHKE (1927) führen die Amyloidentstehung auf Praezipitationsvorgänge auf Grund einer Antigen-Antikörper-Reaktion zurück, die einerseits durch Ernährung und andererseits durch konstitutionelle Faktoren beeinflußt werden können. Die relative Seltenheit der amyloiden Ablagerung und ihr Auftreten auch schon bei jugendlichen Personen lassen an eine individuelle Disposition denken. Nach den Versuchen von LOESCHKE (1927) wirkt parenteral zugeführtes körpereigenes Eiweiß oder Eiweiß, das beim Zerfall von Leukozyten im Organismus entsteht, als Antigen und löst die Antikörperbildung aus. Antigen und Antikörper reagieren miteinander und bilden als Praezipitat die Substanz Hyalin. Wird nun das Antigen von zerfallenden Leukozyten freigesetzt, so entsteht im reticuloendothelialen System ,der Bildungsstätte der Antikörper ,an Stelle von Hyalin Amyloid. Diese Entstehungsart ist jedoch an ein funktionierendes Organmesenchym gebunden.

Nach den Untersuchungen von LETTERER (1926) enthält jedes zerfallende Körpereiweiß und nicht nur die Leukozyten ein antigenfähiges Prinzip, das mit Isoantikörpern zur Amyloidpraezipitation führen kann. 1960 konnten VOGT und KOCHEM mit der von KLEIN und BURKHOLDER (1959) angegebenen immunhistologischen Fluoreszenzmethode den Nachweis von Antigen-Antikörper-Bindungen am Amyloid erbringen und somit deutlich

machen, daß bei der Entstehung der Amyloidose immunbiologische Vorgänge eine mitentscheidende Rolle spielen. Mit fluoreszierendem antikomplementärem Serum lassen sich im Amyloid komplementbindende Antigen-Antikörper-Komplexe nachweisen, die zuweilen schon vor dem Auftreten des Amyloids in Plasmazellen und auch in Megakaryozyten auftreten.

Die Antikörperbildung und damit die Einleitung immunologischer Vorgänge obliegt nach neueren Untersuchungen Zellderivaten des reticulohistiocytären Systems, den Plasmazellen. Es bestehen jedoch Zweifel am Antikörperbildungs-Monopol der Plasmazellen, da auch andere mononukleäre Zellen bei der Antikörperproduktion und -induktion von immunologischen Prozessen eine Rolle spielen. VAZQUES, DIXON und NELL (1957) haben im Bereich der Amyloidablagerungen sowohl Antikörper gegen Casein, das sie als Antigen für die Entstehung des Amyloids verantwortlich machen, als auch Gamma-Globuline gefunden. TEILUM (1964) entwickelte die Zweiphasen-Zelltheorie einer lokalen Sekretion für die Entstehung der Amyloidose. Auf Grund histochemischer Untersuchungen nimmt er an, daß das Amyloid von fixen Zellen des reticuloendothelialen Systems durch lokale Sekretion polysaccharidhaltiger Globuline gebildet wird.

PATHOLOGISCHE ANATOMIE UND SYMPTOMATOLOGIE

Sowohl in der Klinik als auch in der pathologischen Anatomie unterscheidet man zwischen

1. der typischen (sekundären) Amyloidose,
2. der seltenen atypischen primären Amyloidose (Paramyloidose) und
3. dem lokalen Amyloid.

Als differentialdiagnostische Kriterien gelten dabei Organlokalisation, Gewebsmanifestation, färberisches Verhalten und vorausgehende Grundkrankheiten.

Ad. 1 Als Folge eines gestörten Eiweißstoffwechsels wie er z.B. bei der Tuberkulose, Osteomyelitis und Bronchiektasien vorliegt kommt es bei der typischen sekundären Amyloidose zu einer meist perikapillären und periglandulären Ablagerung des Amyloids. Dabei sind Leber, Milz, Niere und Nebenniere sowie die serösen Häute bevorzugte Manifestationsorte.

Ad. 2 Bei der primären, atypischen Amyloidose (Paramyloidose) der vasomuskulären Form bleiben diese Organe dagegen meist verschont. Es kommt zu Ablagerungen in vor allem rein mesenchymalem Gewebe. Das Paramyloid findet sich in typischer Weise beim Plasmozytom, und man nimmt an, daß wuchernde Plasmazellen die Hauptproduzenten eines Paraproteins im Blut und damit des später auftreten-

den Paramyloids im Gewebe darstellen. Bei einer großen Anzahl von primären atypischen Amyloidosen findet sich hingegen kein Grundleiden. APITZ (1937) ist jedoch der Auffassung, daß für einen Teil dieser aetiologisch ungeklärten Fälle ein Plasmozytom als kausaler Faktor nicht sicher auszuschließen ist.

Ad. 3 Das lokale Amyloid tritt entweder in tumoröser oder infiltrativer oder kombinierter Form auf. Diese lokalen Ablagerungen können sowohl solitär als auch multipel vorkommen, wobei der Respirationstrakt, die Mundhöhle und die Konjunktiven bevorzugt befallen sind. Der Kehlkopf ist im Bereich der oberen Luftwege die häufigste Lokalisationsstelle. Es kann hier zu amyloiden Ablagerungen in den aryepiglottischen Falten, den Stimm- und Taschenbändern, den Morgagnischen Ventrikeln und im subepiglottischen Raum kommen, ohne daß hierbei das Epithel zerstört wird.

Die klinische Diagnose einer Amyloidose im Kehlkopfbereich ist oft schwer zu stellen, da die Amyloidtumoren einigen benignen Geschwulsten wie den gut abgrenzbaren Fibromen und Lipomen ähneln. Aber auch die Abgrenzung gegenüber Carcinomen und Sarkomen kann zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten führen, insbesondere wegen des Manifestationsgipfels der Amyloidose, der jenseits des vierzigsten Lebensjahres liegt und vornehmlich

Männer befällt. Auch an das seltene Chondrosarkom muß gedacht werden, das ähnliche Lokalisationseigenschaften an Kehlkopf und Trachea besitzt.

Im allgemeinen ist das Aussehen der lokalen Amyloidablagerungen uncharakteristisch. An Farbtönungen finden sich im Schrifttum alle Übergänge von goldgelb bis blaurot. Die öfter beschriebene Transparenz (SCHRÖER, 1952) dürfte nur dann in Erscheinung treten, wenn größeres, kompaktes Amyloid lediglich von einer dünnen Epitheldecke überzogen ist. Bei der infiltrativen Form, die, wenn auch sehr selten, Ulcerationen aufweisen kann, müssen tuberkulöse, syphilitische und perichondritische Prozesse ausgeschlossen werden.

Die Symptome des tumorförmigen Amyloids sind nicht spezifisch, sondern ursächlich von der Lokalisation und der zeitlichen Entwicklung des Tumors abhängig. Gerade letztere ist sehr vielgestaltig, da es Amyloidtumoren gibt, die, bedingt durch das langsame Wachstum, über Jahre praktisch symptomlos bleiben, während andere ein sehr schnelles Wachstum von einigen Wochen zeigen (MUTSCHLER, 1933; LEROUX-ROBERT, 1962).

Eine Veränderung der Stimme ist bei der lokalen Amyloidose des Kehlkopfes meist das erste Zeichen und die Heiserkeit das auffallendste Merkmal. Auch ein Stridor tritt gelegentlich auf, während Schmerzen, Husten, Haemoptysis und Atemnot seltener vorkommen.

Am häufigsten sind, wie bereits oben erwähnt, die Stimmbänder befallen. Stimmbandlähmungen wurden bis jetzt noch nie gefunden. Es kann jedoch bei besonders ausgedehnten Erkrankungen zu Stimmbandfixationen kommen. Amyloidablagerungen außerhalb der Stimmbandregion manifestieren sich meist ohne ein besonderes Symptom. Bei erheblicher Einengung des Trachealumens treten Atembeschwerden auf, die einen solchen Grad erreichen können, daß man aus vitaler Indikation eine Tracheotomie vornehmen muß. Alle diese Symptome sind jedoch uncharakteristisch, so daß daraus niemals eine Kehlkopfamyloidose diagnostiziert werden kann. Die endgültige Diagnose muß durch eine Probeexcision gestellt werden.

Da die Amyloidose des Larynx einen sich meist langsam entwickelnden Prozeß darstellt, erfolgt bei vielen Patienten erst spät eine ärztliche Konsultation.

PATHOLOGISCH-HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN

DieDiagnosestellung einer Kehlkopfamyloidose ist schwierig und kann letztlich nur durch die histologische Untersuchung gesichert werden. Sie basiert in der Lichtmikroskopie auf dem Nachweis einer homogenen Substanz

mit und ohne phagocytierende Fremdkörperriesenzellen und häufig auch von Plasmazellen, als Ausdruck einer Antigen-Antikörper-Reaktion.

ALPINE, RADCLIFFE und FRIEDMANN (1963) haben folgende Kriterien aufgestellt, die zur Diagnose der Amyloidose erforderlich sind: Metachromasie, starke Affinität zu Kongorot, keine Doppelbrechung im polarisierten Licht bei ungefärbtem Präparat, positive Doppelbrechung und Dichroismus bei kongorotgefärbtem Präparat, intensive sekundäre Fluoreszenz im ultravioletten Licht mit Thioflavin T, große Widerstandsfähigkeit bei der Behandlung mit proteolytischen Enzymen (Pepsin, Hyaluronidase, Diastase). Homogene Substanzen, die diese Kriterien erfüllen, können als Amyloid betrachtet werden.

Bei der histologischen Untersuchung stehen uns an färberischen Methoden zur Amyloiddarstellung zur Verfügung:

1. Die Haematoxilin-Eosin-Färbung, bei der sich eine eosingefärbte, homogene, azelluläre Substanz findet, meist in Form von Schollen oder Knoten.
2. Die Färbung nach VAN GIESON, bei der um die gelblichen Amyloidablagerungen meist rote kollagene Faserstränge zu erkennen sind.

3. Die Kongorotfärbung. Die Intensität in den einzelnen Schollen oder Knoten ist deutlichen Schwankungen unterworfen. Sie reicht vom Schwachrosa bis zum Orangerot.

4. Die Färbung mit Methylviolett, wobei es zu einer Metachromasie kommt, die bei acetessigsäurefixierten Gefrierschnitten noch deutlicher wird.

5. Die Fluorochromierung mit Thioflavin T, bei der eine intensive silberblaue Fluoreszenz zu beobachten ist.

6. Polarisationsmikroskopische Untersuchungen von ungefärbten und kongorotgefärbten Paraffinschnitten. Hierbei läßt sich häufig eine Doppelbrechung nachweisen.

   Das Kongorotmolekül, das nicht doppelbrechend ist, verbindet sich mit den Proteinen des Amyloids zu einem Komplex, der dann ähnlich einer Kristallgitterstruktur polarisiertes Licht um die Polarisationsachse drehen kann.

7. Die DMAB-Nitrit-Reaktion auf Tryptophan (ADAMS, 1957) zeigt bei amyloiden Ablagerungen einen positiven Ausfall.

8. Elektronenmikroskopische Untersuchungen, die in der amyloiden Substanz eine charakteristische Fibrillenstruktur aufdecken.

Weitere Methoden, die aber keine wesentliche Vorteile mit sich bringen, sind die CTR (Coupled-Tetracolium-Reaction) zum Nachweis aromatischer Aminosäuren, die DDD-Reaktion auf Sulfhydrylgruppen, sowie die PAS-Reaktion auf Polysaccharide, wobei die PAS-Reaktion nach Behandlung mit Hyaluronidase oder Diastase positiv bleibt.

THERAPIE

Die Durchführung einer kausalen Therapie ist insofern nicht möglich, da Aetiologie und Pathogenese der lokalen Amyloidose noch nicht völlig geklärt sind. Die Behandlung richtet sich in fortgeschrittenen Stadien nach den Beschwerden und dem Lokalbefund. Als Methode der Wahl muß auch heute noch das operative Vorgehen angesehen werden. Man geht dabei entweder endolaryngeal vor oder führt eine Laryngofissur mit Ausräumung des Amyloidtumors durch (REY, 1937; STARK und NEW, 1949; SCHREINER, 1964; LEROUX-ROBERT, 1962; ALPINE und FULLER, 1964; HEINER, 1968). Der endolaryngeale Eingriff kann nur Tumorabschnitte erfassen, die über das Niveau der Umgebung herausragen. Bei einem die Tiefe infiltrierenden Amyloid können bei nicht vollständiger Ausräumung des Tumors Rezidive entstehen. In diesem Zusammenhang sei auch auf die erhebliche Blutungsgefahr bei der endolaryngealen Behandlung hingewiesen (GREIFENSTEIN, 1936). MUTSCHLER (1933) empfiehlt bei größeren Amyloidablagerungen die Entfernung mit Hilfe der Diathermie, vor allem, um größere Substanzverluste und auch Schrumpfungsprozesse zu vermeiden. Ähnliche Behandlungsversuche unternahm auch KRIEGSMANN (1931). WILLIMANN (1922) und SIMONETTA (1934) berichten über günstige Erfolge mit Röntgenbestrahlung, während

EVERS (1925) damit keine Erfolge erzielen konnte.

In vielen Fällen, bei denen das übrige klinische Bild meist zu aktivem Vorgehen zwingt, kann auch versucht werden, durch eine Probeexcision eine spontane Resorption oder Rückbildung des Amyloids zu erreichen. Diese Tatsache wurde schon früher von GREIFENSTEIN (1956) beobachtet. Kleinere amyloide Ablagerungen, die keine wesentlichen Beschwerden verursachen, können nach Klärung der Diagnose unbehandelt bleiben. Doch sollten in regelmäßigen Zeitabständen Kontrolluntersuchungen erfolgen, um ein weiteres Wachstum des Amyloids rechtzeitig zu erkennen. Bei großen, ausgedehnten Amyloidtumoren, die meist eine erhebliche Dyspnoe hervorrufen, ist eine operative Behandlung erforderlich. Ebenso kann aus vitaler Indikation eine Tracheotomie indiziert sein.

Über eine konservative Behandlung der Kehlkopfamyloidose mit Cortison und ACTH berichten erstmals Mc.CALL und FISCHER (1953). Sie erzielten bei zwei Fällen einen guten Behandlungserfolg, während der dritte Fall auf Cortison nicht ansprach. FALBE-HANSEN (1955) zweifelte an einem Therapieerfolg durch Steroide. Nach FENDEL (1959) brachte auch die ACTH-Behandlung kein zufriedenstellendes Ergebnis. Auch das Auftreten eines Amyloidrezidives konnte mit Cortison nicht verhindert werden (ALPINE. RADCLIFFE und FRIEDMANN, 1963).

Tierversuche haben sogar gezeigt, daß Steroide die Amyloidbildung beschleunigen können.

Die Therapie der Wahl ist demnach die operative Behandlung und zwar beim Kehlkopfamyloid die Laryngofissur, vornehmlich dann, wenn es sich um einen breitbasig aufsitzenden Prozess mit Verdacht auf infiltratives Wachstum oder um ein aus dem Morgagnischen Ventrikel hervorgehendes, tumorförmiges Amyloid handelt. Nur bei sehr kleinen Amyloidtumoren ist ein endolaryngeales Vorgehen angezeigt. Jedoch besteht immer, selbst bei radikaler Entfernung des Tumors, die Möglichkeit eines Rezidivs (KRAMER und SOM, 1935).

Die Prognose, auch der unbehandelten lokalen Amyloidose, kann als gut bezeichnet werden, zumal eine maligne Degeneration noch nie beobachtet worden ist. Dafür spricht auch das histologische Bild, das nie Mitosen zeigt, ebenso der protrahierte Verlauf der Erkrankung.

BESCHREIBUNG DES FALLES (Frau E.D. geb. 3.7.1909)

29.9.1959: Erstmalige Vorstellung in unserer Klinik.

Vorgeschichte: Sie sei nie ernstlich krank gewesen. 1958 habe sie erstmals bemerkt, daß sie nicht mehr richtig singen könne. Eine Heiserkeit habe sich in etwa 7 Monaten herausgebildet, die nach einer Erkältung vor etwa drei Wochen noch deutlich zugenommen habe. Der Hals sei wie zugeschnürt, daneben bestehe ein Reizhusten, Schmerzen seien nicht aufgetreten.

Allgemeinbefund: 50-jährige, mittelkräftige Patientin von adipösem Habitus. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet, keine Cyanose, keine Oedeme, keine Drüsenschwellungen. Lunge und Herz auskultatorisch und perkutorisch ohne besonderen Befund. Regelrechte abdominelle Verhältnisse.

Laborchemische Untersuchungen: BSG 5/14 mm n.W., Hb 85 %, Ery. 4,05 Mill., F.I. 1,05, Leuco. 5200, Stabk. 2 %, Segmentk. 55 %, Eos. 1 %, Bas. 1 %, Lympho. 37 %, Mono. 4 %; WaR und Nebenreaktionen negativ. Urinstatus: Eiweiß, Zucker negativ, Sediment: viele Epithelien und Leukozyten.
Die Röntgen-Thoraxaufnahme ergibt keinen pathologischen Lungen- und Herzbefund.

Fachbefund: a) Nasenrachenraum o.B.

b) Kehlkopf: linkes Taschenband mit rauher, unregelmässiger Oberfläche, überdeckt größtenteils das linke Stimmband, dessen freier Rand ebenfalls aufgerauht ist und unregelmäßig erscheint. Linkes Stimmband in Paramedianstellung fixiert. Stimme heiser.

Stationäre Behandlung vom 7.10.1959 bis 3.11.1959:

8.10.1959: Kehlkopfbefund wie am 29.9.1959.

Probeexcision aus dem Tumor des linken Stimmbandes. Histologischer Befund (Prof. Rotter, Pathologisches Institut der Universität des Saarlandes): Die polypös formierte Excision zeigt an der Oberfläche scharf begrenztes Plattenepithel, anschließend liegt ein hochgradiges, ödematös aufgelockertes, bindegewebiges Stroma mit zahlreichen Blutgefäßen vor. Kein Anhalt für Malignität.

Es wird zunächst eine antibiotische Behandlung mit Dihydrostreptomycin und Bipenicillin durchgeführt, ferner kommen auch Inhalationen zur Anwendung. Darauf keine Befundänderung.

23.10.1959: Erneute Probeexcision.

Histologischer Befund (Prof. Rotter, Pathologisches Institut): Die Gewebsstückchen sind mit

Plattenepithel überzogen, das teilweise verschmälert ist. Das Stroma zeigt größere fibrinoide Nekrosen und Erweichungen. Ziemlich dichte Granulozyteninfiltration. Nach dem histologischen Befund handelt es sich um einen degenerativen Schleimhautpolypen. Für Malignität besteht kein Anhalt.

Wegen der histologisch nachgewiesenen Gutartigkeit wird ein chirurgisches Vorgehen nicht für indiziert gehalten. Die Patientin soll weiterhin in strenger fachärztlicher Kontrolle bleiben.

29.2.1960: Ambulante Kontrolluntersuchung.

Tiefe Probeexcision aus dem linken Taschenband. Histologischer Befund: (Prof. Rotter, Pathologisches Institut): Die Oberfläche ist mit Plattenepithel überzogen, teils auch mit Zylinderepithel. In der Tiefe sieht man ausgedehnte schollige Eiweißablagerungen, die vielfach von Fremdkörperriesenzellen umgeben sind. In der Umgebung ausgedehnte chronisch-entzündliche Zellinfiltrate, die vorwiegend aus Lymphozyten bestehen. Plasmazellen sind nur vereinzelt zu sehen. (Abb. 1)

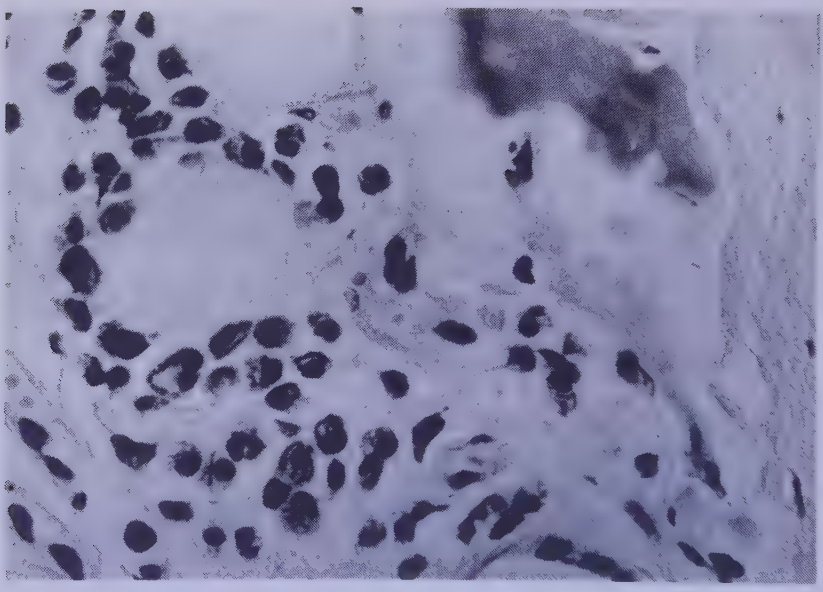

Abb. 1: Lokaler Amyloidtumor des Larynx. Plasmazellen in enger topographischer Beziehung zu den Amyloidmassen (rechts oben). Kongorotfärbung, Vergrößerung 10 x 40.

Es handelt sich um einen lokalen Amyloidtumor. Für eine Geschwulstbildung besteht kein Anhalt.

Stationäre Behandlung vom 17.3.1960 bis 21.3.1960:

17.3.1960: Lokalbefund: Das gesamte linke Taschenband ist von einem das Lumen des Kehlkopfes einengenden Tumor eingenommen. Das Stimmband selbst scheint frei zu sein, die gesamte linke Seite ist starr und bei Phonation unbeweglich.

21.3.1960 Auf Grund der histologischen Diagnose und wegen der Verschlechterung des Befundes wird eine Laryngofissur durchgeführt (Priv. Doz.

Dr. Maurer). Nach Aufklappen des Kehlkopfes sieht man das tumorösveränderte linke Taschenband, das besonders nach hinten die Aryhöcker-Region in breiter Ausdehnung erfasst. Das Stimmband selbst ist frei, ebenso der Ventrikel. Der Tumor wird im Gesunden excidiert. Kurz vor der Entlassung sind die Stimmbänder bei der indirekten Laryngoskopie reizlos. Es besteht noch ein leichtes Aryödem links. Die Heiserkeit ist deutlich gebessert.

19.11.1963 Ambulante Kontrolluntersuchung.

Kehlkopfbefund: Linke Taschenbandregion weißlich, glattrandig und etwas vorgewölbt. Das linke Stimmband ist unauffällig.

17.1.1967 Die Patientin kommt zur ambulanten Untersuchung wegen Heiserkeit, Atemnot sowie stenocardischer Beschwerden.

Kehlkopfbefund: Stärkere, aber regelmässige Verdickung des linken Taschenbandes. Linkes Stimmband steht still.

Von internistischer Seite wurde eine Herzinsuffizienz mit manifester Dekompensation, eine Hypertonie, eine allgemeine Gefäßsklerose sowie ein beginnendes Lungenemphysem diagnostiziert.

6.7.1967 Ambulante Kontrolluntersuchung.

Kehlkopfbefund: Schmales Narbenstimmband links, verdicktes Taschenband mit unruhiger Oberfläche.

30.1.1968 Ambulante Kontrolluntersuchung.

Kehlkopfbefund: Rechtes Stimmband gut beweglich, linkes Taschenband etwas unruhige Oberfläche. Linkes Stimmband unbeweglich.

22.7.1968 Ambulante Kontrolluntersuchung.

Kehlkopfbefund: In der Mitte des linken Stimmbandes ist eine kleine zipflige, glasige Vorwölbung, die sich nicht abhusten läßt, erkennbar. Empfehlung zur stationären Abklärung.

Stationäre Behandlung vom 30.7.1968 bis 14.9.1968.

31.7.1968 Probeexcision aus dem linken Stimmband.

Histologischer Befund (Prof. Dhom, Pathologisches Institut der Universität des Saarlandes): Man sieht kongorot-positive Eiweißmassen unter dem Plattenepithel, die im polarisierten Licht eine grüne Polarisationsfarbe aufweisen. Zwischen den Amyloidmassen liegen nur spärlich Bindegewebszellen und Gefäße. Das Plattenepithel zeigt keine Atypien. (Abb. 2.)

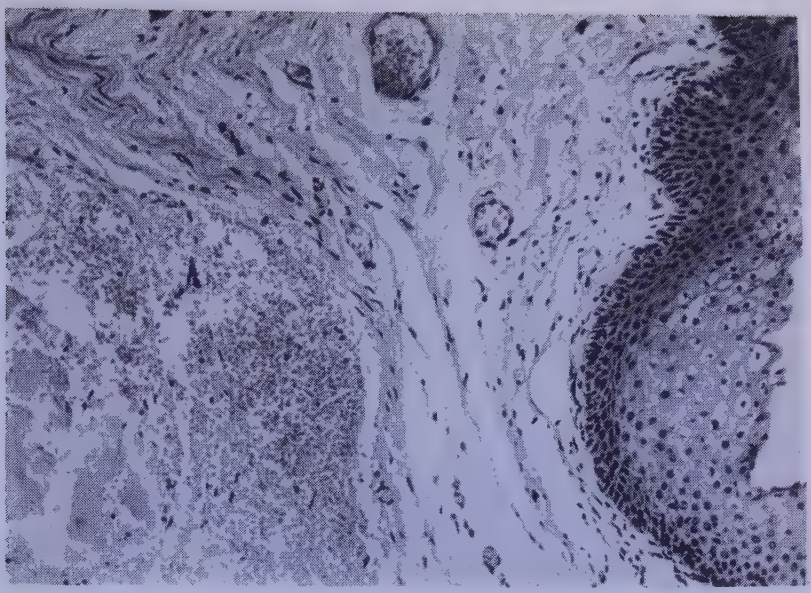

Abb. 2a: Rezidiv eines lokalen Amyloid-
tumors des Kehlkopfes.
Homogene Amyloidmassen (links)
unter dem Plattenepithel des
Stimmbandes.
HE-Färbung, Vergrösserung 10 x 10.

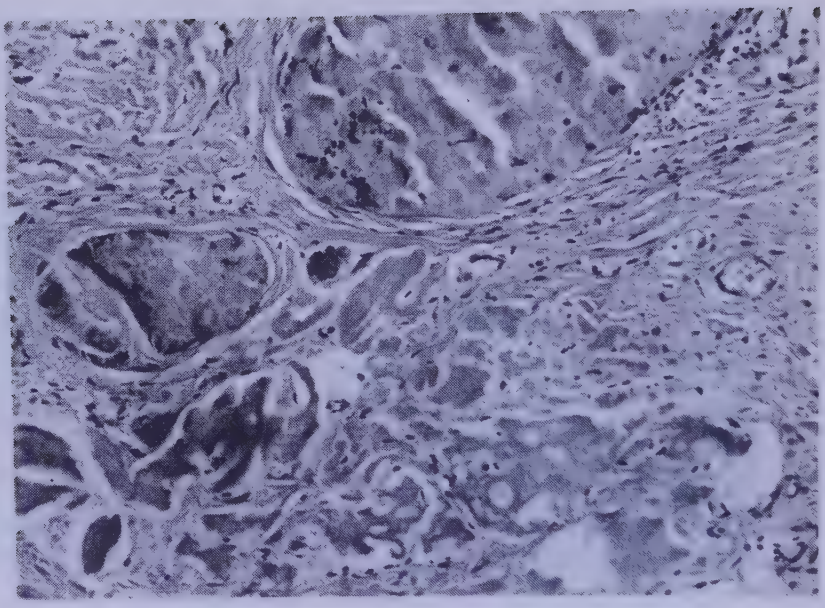

Abb. 2b: Bei stärkerer Vergrößerung wird deutlich, daß das Bindegewebe zwischen den homogenen Amyloidmassen arm an Zellen und Gefäßen ist.
HE-Färbung, Vergrößerung 10 x 40.

Ein Streifchen ist von mehrreihigen Zylinderepithel bedeckt. Darunter liegt lockeres, mäßig von Rundzellen durchsetztes Bindegewebe.

Diagnose: sogenannter lokaler Amyloidtumor (Rezidiv). Die Probeexcision hat den von uns geäußerten Verdacht auf ein Rezidiv des Amyloidtumors bestätigt.

14.8.1968 Nach längerer cardialer Vorbehandlung wird der Tumor auf dem Wege der Laryngofissur entfernt (Priv. Doz. Dr. Dr. Müsebeck). Nach einem

medianen Hautschnitt über dem Schildknorpel wird letzterer durchtrennt und die Glottisregion aufgeklappt. Da die weißlich-glasigen Veränderungen nicht nur auf das linke Stimmband beschränkt sind, sondern auch den Sinus Morgagni und hintere Teile des Taschenbandes einbezogen haben, wird eine erweiterte Stimm- und Taschenbandresektion vorgenommen. Der entstandene Defekt läßt sich mit mobilisierter hineingezogener Schleimhaut aus dem Sinus piriformis decken. Nach Rückverlagerung des Schildknorpels Subcutan- und Hautnaht. Der Amyloidtumor, der das gesamte linke Stimm- und Taschenband durchsetzt, ist erneut im Gesunden excidiert worden. Der postoperative Verlauf ist unter Antibioticaschutz komplikationslos. Bei der Entlassung findet sich noch eine geringgradige fibrinbelegte Schwellung im Bereich des linken Taschenbandes.

Seit der Operation vom 14.8.1968 kann bei ambulanten Kontrolluntersuchungen folgender Kehlkopfbefund erhoben werden: Linke Kehlkopfhälfte fixiert, Resektionsebene glatt, kein Anhalt für Rezidiv.

Zur Diagnosestellung der von uns beobachteten Amyloidose des Kehlkopfes wurden folgende histologische Untersuchungsmethoden angewandt:

1. HE-Färbung
2. Färbung nach VAN GIESON
3. Kongorot-Färbung
4. DMAB-Nitrit-Reaktion (ADAMS, 1957)
5. Polarisationsmikroskopie an kongorot-gefärbten Paraffinschnitten.

DISKUSSION

Auf Grund der histologischen Untersuchung sowie des klinischen Verlaufes handelt es sich bei unserem Fall (Frau E.D. geb. 3.7.1909) eindeutig um eine tumorförmige lokalisierte Amyloidose des Kehlkopfes mit Rezidiv nach einem 8 Jahre freien Intervall. Zur Abklärung einer generalisierten typischen sekundären Amyloidose wurde die Patientin internistisch durchuntersucht, wobei sich kein Anhalt für eine chronische Entzündung und Tuberkulose fand. Sämtliche diesbezüglich durchgeführten Untersuchungen fielen negativ aus. Auch konnte durch wiederholte Elektrophoresediagramme neben anderen laborchemischen Untersuchungen eine Plasmozytomerkrankung ausgeschlossen werden.

Wie schon bei den in der Literatur beschriebenen Fällen zeichnet sich auch unser Fall durch uncharakteristische Symptomatik aus. Die Heiserkeit war bereits zu Beginn der Erkrankung im Jahre 1958 das einzige Symptom, das eine Erkrankung im Kehlkopfbereich vermuten ließ. Bei der Erstuntersuchung mußte daher neben entzündlichen Prozessen vor allem auch ein malignes Geschehen ausgeschloßen werden. Da das Aussehen des Tumors eine weitere Differenzierung nicht zuließ, erbrachte letzten Endes die feingewebliche Untersuchung die Diagnose.

Nach histologischer Sicherung der Diagnose Amyloidose des Kehlkopfes wurde nach weiteren amyloiden Ablagerungen im Bereich der oberen Luftwege gefahndet. Seit NEW (1919), der zwischen tumorösem und infiltrativem Amyloid unterschied, wissen wir. daß beide Formen im gesamten Respirationstrakt vorkommen können. Dies konnte jedoch in unserem Fall durch entsprechende endoskopische und röntgenologische Untersuchungen verneint werden.

Im Gegensatz zu der infiltrativen zeichnet sich die tumoröse Form durch ihr früheres Auftreten von Symptomen aus. Eine Einengung des Trachealumens kann zu einer Stenosierung der Luftwege und in deren Gefolge zu Atemnot führen, die gegebenenfalls so hohe Grade erreicht, daß eine Tracheotomie aus vitaler Indikation indiziert ist.

Über solche Fälle wird von HOLINGER, NOWAK und JOHNSTON (1950) berichtet. Ähnlich wie bei der diffusen Form zeichnet sich unser Fall von tumoröser Kehlkopfamyloidose durch sein langsames Wachstum aus, so daß dadurch die Symptomatik verschleiert wurde. Die im Jahre 1967 von der Patientin angegebene Atemnot dürfte eher mit einer objektivierten kardialen Dekompensation in ursächlichem Zusammenhang stehen und nicht durch eine Einengung der Luftwege im Kehlkopfbereich bedingt sein.

Die lange Verlaufszeit und das rezidivierende Auftreten des Amyloids nach operativer Entfernung in unserm Falle muß in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten als typisch für die Amyloidose der oberen Luftwege angesehen werden. Gerade dies spricht dafür, daß man die Amyloidtumoren zu den gutartigen Geschwulsten rechnet.

Wie schon oben angedeutet, kann die Diagnose Amyloid letztlich nur auf Grund der histologischen Untersuchung gestellt werden. Auch hier wird die Problematik der Diagnosestellung offenkundig. So zeigen die Reaktionen zum Nachweis des Amyloids einen überaus wechselnden Ausfall, wie aus den vielen Fehldiagnosen zumindest zu Beginn der Amyloidforschung ersichtlich wird. Es ist daher nötig, daß zum Amyloidnachweis gleichzeitig mehrere histologische Darstellungsmethoden zur Anwendung kommen.

Uns diente zunächst die HE-Färbung, die das Amyloid als azidophile, homogene und azelluläre Substanz darstellt, als vororientierende Nachweismethode. Weiter wandten wir die Kongorotfärbung, die häufig negativ ausfällt, an. Diese Methode ist auch nicht spezifisch, da sie eine Differenzierung zwischen reinen Amyloidbildungen und Amyloidablagerungen in Neoplasmen nicht zuläßt. Die Unsicherheit dieser Methode wird durch die Untersuchungen von BLUM und SOHAR (1962) aufgezeigt, die bei 83 histologisch gesicherten Fällen von

Amyloidose in nur 11 Fällen positive Ergebnisse erzielen konnten.

Relativ verläßlich erweisen sich noch die VAN GIESON-Färbung (hellgelbe Färbung der Ablagerungen), die Färbung mit Methylviolett (Metachromasie), sowie der fluoreszenzmikroskopische Nachweis der Amyloidmassen mit Thioflavin T. Polarisationsmikroskopische Untersuchungen nach Färbung mit Kongorot müssen ebenfalls als zuverlässig gewertet werden. Beim Vorhandensein von Amyloid kommt es dabei zu einem typischen Farbwechsel (positiver Dichroismus), so daß das Amyloid in einer typischen grünen Polarisationsfarbe aufleuchtet. Dieser Methode bediente sich auch das Pathologische Institut der Universitätskliniken bei der Untersuchung des Operationsmaterials unseres Falles (Seite 25-27) um die Diagnose zu sichern.

Die DMAB-Nitrit-Reaktion, die, zumindest im lichtmikroskopischen Bereich, als zuverlässigste Methode zum Nachweis des Amyloids gilt, fiel dagegen bei unserm Fall negativ aus. Dies ist wahrscheinlich durch die Tatsache bedingt, daß das bei Probeexcisionen als auch bei der Tumorresektion en bloc gewonnene Gewebe zu lange in Formol fixiert wurde (maximale Fixationszeit des Gewebes zum Tryptophannachweis nach den Angaben von ADAMS 12 Stunden). Diese Methode hat den besonderen Vorteil, daß sie eine Unterscheidung des tryptophan-

haltigen Amyloids vom tryptophannegativen Hyalin ermöglicht.

In neuerer Zeit kommen auch elektronenmikroskopische Untersuchungen (CAESAR, 1961; COHEN, 1966; GUEFT und GHIDONI, 1963; SORENSON et al., 1967) zur Anwendung. Diese deckten eine fibrilläre Struktur des Amyloids auf.

Die Therapie der Kehlkopfamyloidose richtet sich nach der Progredienz des Wachstums und den damit verbundenen klinischen Symptomen. Nachdem in unserem Fall die histologische Diagnose zunächst nicht klar gestellt werden konnte, wurde anfänglich antibiotisch behandelt. Eine konservative Therapie des Kehlkopfamyloids mit Cortison, ACTH, Röntgenbestrahlung und Diathermie wird in der Literatur diskutiert. Nachdem jedoch das Wachstum des Amyloidtumors in unserm Fall zu objektivierbaren Befunden geführt hatte, war eine Laryngofissur mit Ausräumung der Amyloidmassen im Gesunden nicht zu umgehen. Dennoch kam es nach einem blanden Verlauf von 8 Jahren zu einem Tumorrezidiv, so daß wiederum operativ vorgegangen werden mußte. Seit diesem Zeitpunkt konnte ein erneutes Auftreten von Amyloid nicht mehr beobachtet werden. Es muß jedoch ausdrücklich betont werden, daß eine Rezidivneigung auch nach radikaler Entfernung des Amyloidtumors nicht ausgeschlossen werden kann.

Zieht man die Antigen-Antikörper-Reaktion als ursächlichen Faktor bei der Genese des Amyloids in Betracht und beachtet man ferner, wie aus der Literatur ersichtlich ist, daß lokale Entzündungen im Bereich der Atemwege für diese Reaktion verantwortlich gemacht werden, so ist eine Rezidiventstehung, zumindest arbeitshypothetisch, durchaus denkbar.

ZUSAMMENFASSUNG

Wegen der Seltenheit der Befunde wird über einen lokalen Amyloidtumor des Kehlkopfes berichtet, der nach Durchsicht der Literatur den 180. Fall darstellt. Nach eingehender Würdigung der Theorien über die Amyloidentstehung, ihrer klinischen wie diagnostischen Problematik wird auf die Besonderheiten des in unserer Klinik beobachteten Falles eingegangen. Hier verdienen der lange Verlauf, die uncharakteristische Symptomatik und eine Rezidivierung 8 Jahre nach operativer Tumorentfernung Beachtung. Die Diagnose wurde nur durch die histologische Untersuchung gesichert. Bei dieser konnten zwischen homogenen Amyloidmassen unter regelrechtem Epithel auch Plasmazellen in einem sonst zell- und gefäßarmen Bindegewebe nachgewiesen werden. Diese Zellen deuten als Ausdruck einer Antigen-Antikörper-Reaktion

auf die Pathogenese des Larynxamyloids hin. Als Therapie der Wahl muß die lokale operative Entfernung auf dem Wege der Laryngofissur angesehen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS, C.M.W.: A p-dimethylaminobenzaldehyd-nitrit method for histochemical demonstration of tryptophan and related compounds. J. clin. Path. 10, (1957): 56-62

ALPINE, J.C. RADCLIFFE, A., and FRIEDMANN, I.: Primary amyloidosis of the upper air passages. J.Laryng. 77, (1963): 1-28

ALPINE, J.C., and FULLER, A.P.: Localized laryngeal amyloidosis: A report of a case with a review of the literature. J. Laryng. 78, (1964): 296-314

APITZ, K.: Über die Bildung Russellscher Körperchen in den Plasmazellen multipler Myelome. Virchows Arch. path. Anat. 300, (1937): 113

BECKER: Dissert. 1933 Hamb. zit. nach REY, W.: Zur Klinik der Amyloidtumoren der oberen Luftwege. Arch. Ohr-, Nas-, und Kehlk.-Heilk. 143, (1937): 216-232

BLUM, A., and SOHAR, E.: Diagnosis of amyloidosis. Lancet 1, (1926): 721-723

BUROW, A. und NEUMANN H.: Amyloide Degeneration von Larynxtumoren. Langenbecks Arch. klin. Chir. 18, (1875): 242-246

CAESAR, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichem Amyloid bei verschiedenen Grundkrankheiten. Pathol. et Microbiologica 24, (1961): 587-596

COHEN, A.S.: Preliminary chemical analysis of partially purified amyloid fibrils. Lab. Invest. 15, (1966): 66-83

DIETZEL, P.B.,und PFLEIDERER, A. jr.: Histochemische und polarisationsoptische Untersuchungen am Amyloid. Virchows Arch. path. Anat. 332, (1959): 552-567

EVERS, H.: Zwei Fälle von Amyloidtumoren des Rachens und Kehlkopfes.Ohr-, Nas-, und Kehlk.-Heilk. 108, (1921): 6-10

FAIBE-HANSEN, J.: Amyloid of the larynx. Acta otolaryng. 45, (1955): 388-394

FENDEL, K.: Zur Therapie des Kehlkopfamyloids. H.N.O. 7, (1959): 326-330

FIGI, F.A., and BERMANN, H.L.: Amyloid tumors of larynx and trachea. AMA. Arch. Otolaryng. 65, (1957): 214-216

FRIEDREICH und KERKULE: Zur Amyloidfrage. Virchows Arch. path. Anat. 16, (1959): 50-65

GLOCKNER, A.: Über lokales, tumorförmiges Amyloid des Larynx, der Trachea und der großen Bronchien mit dadurch bedingter Laryngo-Tracheostenose. Virchows Arch. path. Anat. 160, (1900): 583-602

GÖSSNER, W.: Vergleichende histochemische Untersuchungen über die Proteinkomponente von Amyloid, Hyalin, Kollagen. Z.Zellforsch. 2, (1961): 199-216

GREIFENSTEIN, A.: Seltene Larynx- u. Trachealstenosen nebst Bemerkungen zu ihrer chirurgischen Behandlung. H.N.O. 27, (1936): 101-130

GUEFT, B., and GHIDONI, J.J.: The site of formation and ultrastructure of amyloid. Amer. J. Pathol. 43, (1963): 837-854

HANSSENS, O.: Ein Beitrag zur Chemie der amyloiden Entartung. Z. Biochemie 13, (1908): 185-198

HAITINGER, M., und GEISER, P.: Über ein neues Fluorochromierungsverfahren und seine Anwendung. Virchows Arch. path. Anat. 312, (1944): 116-137

HEINER, E.R.: Primary amyloidosis of the larynx. Arch. Otolaryng. 87, (1968): 105-107

HERXHEIMER, G.: Über multiple Amyloidtumoren des Kehlkopfes und der Lunge. Virchows Arch. path. Anat. 174, (1903): 130-163

HOLINGER, P.H., ANDREWS, A.H., ANISON, G.C., and JOHNSTON, KENNETH, C.: Pathology of the larynx: A photographic analysis. Ann. Otol. 56, (1947): 583

HOLLINGER, P.H., NOWAK, F.J., and JOHNSTON, K.C.: Tumors of trachea. Laryngoscope 60, (1950): 1086-1109

HOLINGER, P.H., and JOHNSTON, K.C.: Benign Tumors of the larynx. Ann. Otol. 60, (1951): 496-509

JUSELIUS, H., and NYBERG, W.: Primary amyloidosis of larynx. Acta oto-laryng. 52, (1960): 79-84

KLEIN, P., und BURKHOLDER, P.: Ein Verfahren zur fluoreszenzoptischen Darstellung der Komplementbindung und seine Anwendung zur histoimmunologischen Untersuchung der experimentellen Nierenamyloidose. Dtsch. med. Wschr. 84, (1959): 2001-2004

KRAMER, R.M.D., und SOM, M.: Local tumor-like desposits of amyloid in the larynx. Arch. Otolaryng. 21, (1935) 324-334

KRIEGSMANN, G.: Über Anyloidtumoren des Kehlkopfes. Arch. Ohr-, Nas-, und Kehlk.-Heilk. 130, (1932): 198-205

LANGSTEIN, L.: Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. zu Wien, math.-nat.Klasse, Abt. 11b. Mai 1903, März 1904. Zit. nach SCHRÖER: Zur chemischen Struktur und Genese des lokalen Amyloids. Arch. Ohr-, Nas-, und Kehlk.-Heilk. 162, (1952): 53-61

LETTERER, E.: Studien über Art und Entstehung des Amyloids. Beitr. path.Anat. 75, (1926): 486-588

LETTERER, E.: Die Amyloidose im Lichte neuer Forschungsmethoden. Dtsch. med. Wschr. 75, (1950): 15-19

LETTERER, E., CAESAR, R., und VOGT, A.: Studien zur elektronenoptischen und immunmorphologischen Struktur des Amyloids. Dtsch. med. Wschr. 85, (1960): 1909-1910

LEROUX-ROBERT, J.: "Tumeurs Amyloides" du Larynx. Ann. Otolaryng. 79, (1962): 249-270

LEUPOLD, E.: Untersuchungen über Mikrochemie und Genese des Amyloids. Beitr. path. Anat. 64, (1918): 347-400

LOESCHKE, H.: Vorstellungen über das Wesen von Hyalin und Amyloid auf Grund von serologischen Untersuchungen. Beitr. path. Anat. 77, (1927): 231-239

MC CALL, J.W., and FISHER, W.R.: Primary amyloidosis of experimental treatment with cortisone. Ann. otolaryng. 62, (1953): 316-328

MORITSCH, E.: Amyloidtumoren im Larynx.Mschr. Ohrenheilk. 93, (1959): 247-248

MUTSCHLER, H.H.: Lokales tumorförmiges Amyloid, solitär in einer Gaumentonsille auftretend. Mitteilungen eines Falles, zugleich Beitrag zur Klinik und Genese der Amyloidtumoren. Z. Laryng. Rhinol. 24, (1933): 228-245

NEW, G.B.: Amyloid tumors of the upper air passages, Laryngoscope 29, (1919): 327-341

NEW, G.B., and ERICH, J.B.: Benign tumors of the larynx. Arch. otolaryng. 28, (1938): 841-910

POLLAK, E.: Beiträge zur Kenntnis der Amyloidtumoren der Luftwege und der Mundrachenhöhle. Z.Laryng. Rhinol. 7, (1915): 25-104

REY, W.: Zur Klinik der Amyloidtumoren der oberen Luftwege. Arch.Ohr-, Nas-, u. Kehlk.-Heilk. 143, (1937): 216-232

SCHMIEDEBERG, O.: Über die stickstoffhaltigen Kohlehydratverbindungen der Eiweißstoffe. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 87, (1920): 1-30

SCHMIDT, M.B.: Über die lokalen Amyloidtumoren der Zunge. Virchows Arch. path. Anat. 143, (1896): 369-399

SCHMIDT, M.: Über das tumorförmige Amyloid im Gebiet der oberen Luftwege mit spez. Berücksichtigung des Vorkommens von Amyloid im Nasenrachenraum. Arch. Ohrenheilk. 117, (1928): 300-305

SCHRÖER, R.: Zur chemischen Struktur und Genese des lokalen Amyloids.Arch. Ohr-, Nas-, u. Kehlk.-Heilk. 98, (1964): 107-112

SCHREINER, L.: Zur Pathogenese und Klinik des Amyloids im Kehlkopf.Mschr. Ohrenheilk. 98, (1964): 107-112

SIMONETTA, B.: Considerazioni sulle amiloidose e pseudoamiloidose della laringe. Boll. Mal. Orecch. 52, (1934): 403-421

SORENSON, G.P., HEEFNER, A.W., and KRIKPATRICK, J.B.: Experimental amyloidosis.11. Light and electron microscopic observations of liver.Amer. J. Path. 44, (1964): 629-644

STARK, D.B., and NEW, G.B.: Amyloid tumors of the larynx, trachea or bronchie. Ann. otol-laryng. 63, (1949): 117-134

TEILUM, G.: Pathogenesis of amyloidosis.The twophase cellular theory of local secretion. Acta path. et microbiol. scand. 61, (1964): 21-45

VAZQUES, J.J., and DIXON, F.J.: Immunohistochemical analysis of amyloid by the fluorescence technique, J. exp. Med. 104, (1956): 727-736

VAZQUES, F.T., DIXON, F.J., and NELL, A.L.: Demonstration of specific antigen and antibody in experimentally produced amyloid. J. Path. 33, (1957): 614

VEDOVA, della A.: Un case di amyloidosi tumorale laringea in un ragazzo di 11 anni. Vasalva 11, (1934): 808-815

VIRCHOW, R.: Über eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaktion der Cellulose.Virchows Arch. path. Anat. 6, (1854): 135-138

VOGT, A., und KOCHEM, H.G.: Histoserologische Untersuchungen mit fluoreszinmarkiertem Antikomplement. Nachweis komplementbindender Substanzen im Amyloid. Z. Zellforschung 52, (1960): 640-652

WILLIMANN, H.: Ein weiterer Fall von Amyloidtumor des Larynx. Arch.Laryng. Rhin. 26, (1912): 395-398

WERNER, C.: Klinische Beiträge zur Frage der Amyloidtumoren der oberen Speise- u. Luftwege.Kritischer Übersichtsbericht. Int.Zbl.Ohrenheilk. 24, (1925): 1-10

ZIEGLER, E.: Amyloide Tumorbildung in der Zunge und dem Kehlkopf.Ein Beitrag zur Lehre von der amyloiden Degeneration. Virchows Arch. path.Anat. 115, (1875):273-283

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. med., Dr.med. dent. Müsebeck für die Überlassung des Themas und für die wertvollen Ratschläge durch die er mich unterstützte.

Auch fühle ich mich Herrn Dr. Mootz zu Dank verpflichtet, der mich mit der histologischen Technik sowie der Mikrophotographie vertraut machte.

LEBENSLAUF

Am 10. September 1937 wurde ich als Sohn der Eheleute Alois Wahl und Rosa Wahl geb. Altmeyer in Püttlingen/Saar geboren. Vom 6. bis zum 13. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule in Püttlingen, später das Staatliche Realgymnasium in St. Ingbert, wo ich am 17. März 1958 die Reifeprüfung ablegte.

Im Mai des gleichen Jahres begann ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich 1959, die ärztliche Vorprüfung 1961 und die ärztliche Prüfung 1964 ab.

Zuerst war ich als Medizinalassistent im St. Vinzenz-Krankenhaus in Coesfeld/West. auf der chirurgischen und geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung tätig. Meine Ausbildungszeit als Medizinalassistent setzte ich im August 1965 im Elisabeth-Krankenhaus Birkenfeld/Nahe auf der geburtshilflich-gynäkologischen und inneren Abteilung fort. Nach der Approbation im Herbst 1966 war ich als Assistenzarzt bis Ende 1967 auf der inneren Abteilung des dortigen Krankenhauses tätig und seit 1968 bin ich an der Medizinischen Klinik Sulzbach der Krankenanstalten der Saarknappschaft als Vollassistent beschäftigt.

ROTAPRINT-
OFFSET-
DRUCKEREI

Klein

6602 DUDWEILER Scheidter Straße 26
Tel. Sulzbach 7 32 84

IHR LIEFERANT FÜR DRUCKSACHEN ALLER ART